Lane Medical Library

Ueber den Wert der Ehrlich'schen Diazoreaktion und ihre Verwendung am Krankenbett für Diagnose und Prognose der verschiedenen Krankheiten.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 8. AUGUST 1899

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Claude Flamand

aus St. Germain.

OPPONENTEN:

Hr. Dr. med. Wolff, prakt. Arzt.
- Dr. med. Mosberg, prakt. Arzt.
- cand. med. Salomonski.

Berlin.

Druck von E. Ebering.

Mohrenstrasse 59.

Seinem verehrten Lehrer,

dem derzeitigen Rektor magnificus der Universität,

Herrn Geh. Med.-Rat

Professor Dr. W. Waldeyer,

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/ueberdenwertdere0000clau

Trotzdem ich mir wohl bewusst bin, dass der klinische Wert der Ehrlichschen Diazoreaktion in früherer Zeit von einer Reihe Autoren — ich nenne Pentzoldt, Petri, v. Jaksch — in Zweifel gezogen worden ist, und auch jetzt noch sich Stimmen gegen dieselbe erheben, habe ich doch aus meinen zahlreichen Untersuchungen, welche mindestens 400 betragen, den Eindruck gewonnen, dass die Reaktion diagnostisch wie namentlich prognostisch von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist.

Ich hatte anfangs noch die Absicht die Körper, die die Diazoreaktion hervorrufen, chemisch zu untersuchen und die Arbeit da fortzusetzen, wo Ehrlich und Brieger, die einzigen, welche lange Zeit darüber gearbeitet haben, stehen geblieben sind. Jedoch liess es die Kürze der Zeit, welche mir zur Abfassung meiner Arbeit zur Verfügung steht, nicht zu, mich eingehend damit zu beschäftigen. Und wenn es schon Brieger nicht gelang diesen Körper während einer zweijährigen Untersuchungsperiode zu finden, so durfte ich nicht hoffen denselben in wenigen Monaten finden zu können oder selbst nur wesentliche Fortschritte zu machen. Infolgedessen beschränkte ich mich auf das Sammeln von klinischen Beobachtungen, in der Annahme, dass ein jeder selbst kleiner Beitrag in dieser immer noch strittigen Frage nicht ohne jeden Wert sein dürfte.

Der Weg, den Ehrlich und Brieger bei ihren chemischen Untersuchungen einschlugen, war nach Ehrlich folgender: „Der Urin wurde mit neutralem Bleiacetat versetzt, vom Niederschlag abfiltriert, das Filtrat mit basischem Bleiacetat behandelt, und der nun entstehende Niederschlag, nachdem er gut mit H_2O ausgewaschen, in Wasser suspendiert und mit H_2S zerlegt. Die entbleite Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade auf ein möglichst geringes Volumen gebracht, mit alkoholischer Oxalsäure vermischt, vom oxalsauren Harnstoff abfiltriert, wiederum eingedampft, dann von den sich nunmehr abscheidenden anorganischen Bestandteilen befreit, alsdann mit kohlensaurem Kalk gekocht. Von dem überflüssigen Kalk abfiltriert, bleibt nunmehr ein Kalksalz zurück, das in Alkohol löslich ist und daraus durch Aether gefällt wird. Dieses Kalksalz ebenso wie das daraus hergestellte Zinksalz sind leicht zerfliesslich und zersetzbar. Es ist daher vorläufig nicht möglich gewesen, es in einem analytisch reinen Zustande zu gewinnen. Die Reaktion geben diese Zinksalze in ganz exquisiter Weise.“ Obwohl Ehrlich an dieser Stelle weitere Arbeiten und Veröffentlichungen verspricht, sind solche nicht erschienen und auch von anderer Seite, so weit ich weiss, keine wesentlichen Fortschritte in der Entdeckung des Körpers bisher gemacht worden. So hat sich Baumann ebenfalls eifrig, aber auch vergeblich bemüht. In jüngster Zeit ist Clemens wieder der Frage nach der chemischen Substanz des Körpers, welcher die Diazoreaktion im Harn hervorruft, näher getreten. Er kam zu einer ähnlichen Methode wie Ehrlich, nur mit dem Unterschiede, dass er von vornherein die

aromatischen Oxysäuren durch Ausschütteln mit Aether entfernte.

Wenn wir nun einen Augenblick die historische Entwicklung der Diazoreaktion ansehen wollen, so finden wir folgendes. Peter Gries hat bereits den Diazofarbstoff im Jahre 1860 gefunden und dargestellt. Er stellte hierbei fest, dass die Sulfanilsäure das beste Reagens für die salpetrige Säure ist und verfuhr dabei in der Weise, dass er die zu untersuchende Flüssigkeit mit Sulfanilsäure und etwas freier Mineralsäure versetzte und sodann nach einiger Zeit eine Lösung eines Naphthylaminsalzes hinzufügte. Im Falle, dass nun die geprüfte Flüssigkeit salpetrige enthielt, so entstand beim Zusetzen des letzteren Körpers eine intensiv rote Fuchsinfärbung, die darauf beruhte, dass die Sulfanilsäure durch die frei werdende salpetrige Säure in das Sulfodiazobenzol umgewandelt wurde, welches sich mit dem Naphthylamin zu einem roten Azokörper, dem Sulfobenzolazonaphthylamin, vereinigte. Auf jeden Fall ging aus dieser Beobachtung hervor, dass die Sulfanilsäure vor allen Azokörpern dadurch ausgezeichnet ist, dass sie sich auch ohne die Beobachtung besonderer Vorsichtsmassregeln quantitativ in die betreffende Diazoverbindung überführen lässt.

Die Chemiker ihrerseits, unter anderen Weselsky 1875, haben festgestellt, dass man das Phloroglucin vermittelst Nitrodiazobenzol nachweisen könne und auf diese Weise ebenfalls einen roten Azofarbstoff erhielte.

Das Prinzip der Diazo-Reaktion besteht darin, einen Farbstoff zu erzeugen durch die chemische Bindung von geeigneten organischen Substanzen mit einer Diazoverbindung. Es ist bekannt, dass die Diazoverbindungen,

welche Einwirkungsprodukte der salpetrigen Säure auf die primären aromatischen Amine darstellen, eine hervorragende Reaktionsfähigkeit besitzen. Infolgedessen spielen diese Körper, ja auch in der Farbetechnik eine ganz hervorragende Rolle. Die Diazoverbindungen enthalten ebenso wie die Azoverbindungen die zweiwertige Gruppe — N = N, — wobei aber im Gegensatz zu der Azogruppe, wo der Kern — N = N — beiderseits an einen Kohlenwasserstoffrest gebunden ist, die andere Seite ein anderes einwertiges Radikal oder Element an sich einschliesst. So ist z. B. ein Repräsentant der Azogruppe das Azobenzol, $C_6H_5 — N = N — C_6H_5$ zusammengesetzt, während das salpetersaure Diazobenzol die Zusammensetzung $C_6H_5 — N = N — NO_3$ hat.

Diese Fähigkeit der Diazokörper nun eine Anzahl der prächtigsten Farbstoffe zu bilden, hatte Ehrlich als erster für die Medizin und die Untersuchung des Harns verwendet. Er liess sich hierbei von der Voraussetzung leiten, dass sich in den menschlichen Secreten und Excreten organische Stoffe finden könnten, die mit frischgebildeten Diazokörpern eine Farbreaktion lieferten, und bald gelang es ihm, diese Annahme bestätigt zu finden. Allerdings fand sich im Anfang eine ganze Reihe von Stoffen, die diese Fähigkeit im Harne im hohen Grad besassen. Doch bei einer bestimmten Anordnung der Reaktion und schliesslich, und das ist das wichtigste, bei Verwendung nur minimaler Mengen des Farbstoff bildenden Reagens zeigte es sich, dass nur bestimmte Harne und zwar stets nur solche von Kranken, nie der des gesunden Menschen die Reaktion aufwiesen, die wir jetzt schlechthin als Ehrlichs Diazoreaktion bezeichnen, bei welcher

der mit den verschiedenen Reagentien vermischte Harn eine rosa bis intensiv dunkelrote Farbe annimmt. Das Reagens, das Ehrlich zum grössten Teil für seine Untersuchungen benutzte, ist folgendes:

Diazoreagens I.	Rp.	Acicidi sulfanilici	5,0,
		ac. hydrochlor. conc.	50,0,
		aqua dest. ad.	1000,0.
Diazoreagens II.	Rp.	Natrii nitrosi	0,5,
		aqua dest. ad.	100,0.

Vor einigen Jahren hat Ehrlich nun ein anderes Reagens in gemeinsamer Arbeit mit Friedenwald angegeben. Ich habe in letzter Zeit mit diesem Reagens viel gearbeitet und konnte dabei die Wahrnehmung machen, dass die Reaktion sich hin und wieder prägnanter darstellt und sich durch eine intensiv dunkelrote Färbung des Urins auszeichnet.

Dieses zweite Reagens hat jedoch den Nachteil, dass es einen ungleich höheren Preis hat und deswegen bei grösserem Gebrauch nur in beschränktem Maasse wird Anwendung finden können. Der Unterschied zwischen den beiden Reagentien besteht darin, dass bei dem letzten die Sulfanilsäure durch Paramidoacetophenon ersetzt wird und die Mischung nunmehr besteht aus:

Lösung I	Paramidoacetophenon	0,5
	Salzsäure	50,0
	Wasser	1000,0
Lösung II	Natr. nitr.	0,5
	Wasser	100,0

Sei es nun, dass man als Reagens I Sulfanilsäure oder Paramidoacetophenon benutzt, jedesmal verfährt

man im Weiteren in folgender Weise um die Reaktion darzustellen:

Man mischt 98 ccm resp. 49 ccm von Reagens I mit 2 ccm resp. 1 ccm von Reagens II, und schüttelt beide gut durcheinander. Es wird nun ungefähr der vierte Teil eines Reagensglases mit dem zu untersuchenden Urin gefüllt. Hierbei ist jedoch darauf zu achten, dass wenn möglich nur frischer Urin zur Verwendung gelangt, da solcher in älterem Zustande, besonders bei grosser Hitze, sich sehr leicht zersetzt und so das Gelingen des Experiments stört. Dem Urin setzt man nun ein gleiches Quantum der vorher hergestellten Reagensmischung zu. — Die Mischung darf nicht länger als ca. 2 Tage vorrätig erhalten werden. — Man schüttelt jetzt gut durch, was ich besonders hervorhebe, bis sich eventuell eine starke Schaumschicht bildet. Dies ist gewöhnlich der Fall, wenn die Reaktion positiv ausfällt. Es wird nun Ammoniak ca. $^1/_8$ zugegossen, und zwar nicht tropfenweise, weil dann der jedesmal sich bildende Farbstoff durch die noch vorhandene Säure wieder gelöst wird, sondern auf einmal, um dann sofort an der Flüssigkeit und dem darüber befindlichen Schaum eine etwaige Farbeveränderung (rote Farbe) zu beobachten. Ist Diazoreaktion vorhanden, so wird sich derselbe rot färben und vergleicht Michaelis in drastischer und zutreffender Weise das Aussehen mit der Farbenüance, die man beim Hineingiessen von Himbeersaft in Weissbier bekommt.

Ist man in seltenen Fällen dennoch im Zweifel, ob die Reaktion positiv oder negativ ausgefallen ist, so hat man noch ein zweites Moment, welches als Kontrolle dienen kann. Es findet sich nämlich bei den

Harnen, die eine positive Reaktion gegeben haben, bei 20—24 stündlichem Stehenlassen ein grünlicher Niederschlag am Boden, in den der durch Anstellung der Reaktion gebildete rote Farbstoff übergegangen ist. Dieses Sediment fällt zuerst in oberen Schichten des Harnes aus. Nach Ehrlich ist gerade die grünliche Farbe des Niederschlages in etwaigen zweifelhaften Fällen absolut beweisend für einen positiven Ausfall der Reaktion.

Wenn sich nun in der Folgezeit ein heftiger Widerstreit in den verschiedenen Arbeiten über Diazoreaktion zeigte, wenn eine Anzahl von Arbeiten den Angaben Ehrlichs über die Bedeutung der Reaktion für die verschiedenen Krankheiten widersprachen, und das von Ehrlich gefundene fast schon in Vergessenheit zu geraten schien, so lag das nicht zum mindesten daran, dass die Reaktion nicht exakt angestellt wurde oder die Ansichten über den positiven Ausfall weit auseinander gingen. Hier wandte der eine an Stelle des Ammoniak Kalilauge an, dort nahm ein anderer konzentriertere Lösungen des Reagens, während ein dritter die Reagentien willkürlich mischte, anstatt sie genau abzumessen. Der eine bezeichnete überhaupt jeden Farbenumschlag, der beim Zusatz von Ammoniak auftrat, mochte er orange bis kaffeebraun sein, als positiv; der andere vergass überhaupt Ammoniak hinzuzufügen und erhielt so natürlich stets negative Resultate.

Abgesehen davon, dass eine der Diazoreaktion gleiche Farbstoffbildung auftritt, wenn man dem Patienten Naphtalin oder Chrysarobin giebt, tritt diese nur im Harn von Kranken auf. Zu erwähnen ist hier noch (was Burghart kürzlich fand), dass die Reaktion bei

Patienten, die Tannin oder Tanninderivate als Medikamente erhalten, nicht auftritt resp. da unterdrückt wird, wo sie sonst nachweisbar wäre.

Ehrlich fand, wie ich schon angegeben habe, die Reaktion nur bei kranken, nie bei gesunden Menschen.

Er teilt die Krankheiten in folgende 3 Gruppen ein:

I. In solche, bei denen die Diazoreaktion fast constant vorkommt.

II. In solche, bei denen sie je nach der Art der Krankheit häufiger oder seltener vorkommt.

III. In solche, bei denen sie fast nie auftritt.

Michaelis schliesst sich in seiner Arbeit im Grossen und Ganzen dieser Einteilung an und betrachtet nur als Gruppe gesondert für sich die Tuberkulose, da der Diazoreaktion bei derselben der ausserordentlichen Häufigkeit halber ein hervorragender praktischer Wert zukommt.

Es würden sich dann folgende Gruppen unterscheiden lassen:

I. Solche, wo gewöhnlich keine Reaktion gefunden wird, wie chronische Organerkrankungen, z. B. Nervenkrankheiten, Geisteskrankheiten, Rückenmarkskrankheiten.

II. Krankheiten, wo die Reaktion so gut wie stets vorhanden ist und meistens schon beim Beginn der Erkrankung, wie bei Typhus und Morbillen auftritt.

III. Krankheiten, bei denen die Reaktion in einer Anzahl von Fällen beobachtet wird, während sie in einer anderen Anzahl fehlt, z. B. Scarlatina, Erysipel, Sepsis, Pyämie, Pneumonie, Diphtherie und andere.

IV. Die letzte Gruppe Phthisis: pulmonum.

Wir sehen hieraus, dass Diazoreaktion vor allen Dingen bei Infektionskrankheiten vorkommt, während sie bei chronisch lokalen Erkrankungen, Geisteskrankheiten, Rückenmarkskrankeiten, chronischen Herz- und Nierenaffektionen, so weit sie nicht bakterieller Natur sind, zu fehlen pflegt.

Für jede dieser Gruppen hat nun die Diazoreaktion eine andere Bedeutung. Dort, wo sie besonders selten auftritt, pflegt sie ebenso wie in der grossen Gruppe IV, der Phthise, die Prognose zu verschlechtern oder sie zu einer direkt ungünstigen zu machen. Während wieder ihrem Auftreten allein bei den Affektionen, wo sie gewöhnlich ist, jede prognostische Bedeutung für die betreffende Krankheit natürlich fehlt. Dagegen hat sie bei diesen letzteren wieder einen diagnostischen Wert, da ihr Vorhandensein die Diagnose stützt, ihr Nichtvorhandensein dieselbe unsicher erscheinen lassen kann.

Ferner muss man nach der Angabe von Ehrlich, worauf dann wieder Michaelis hinwies, annehmen, dass das Stärkerwerden resp. Nachlassen der Reaktion parallel geht mit dem Steigen oder Fallen des Krankheitsprozesses selbst.

Ich habe nun mich selbst mit Unterschungen über Diazoreaktion schon längere Zeit beschäftigt und eine beträchtliche Anzahl von Beobachtungen zum grössten Teil auf der v. Leydenschen Klinik, auf den Abteilungen der Herren Michaelis und Blumenthal gemacht, ferner verdanke ich einige Fälle der Heubnerschen Klinik der Station des Herrn Stabsarztes Slawyk und dem Institut für Infektionskrankheiten, den Stationen der Herren Professor Beck und Oberarztes Moxter.

Allen diesen Herren möchte ich hier noch einmal für ihr liebenswürdiges Entgegenkommen verbindlichsten Dank sagen.

Ich möchte nun erst eine kurze tabellarische Uebersicht über die einzelnen Krankheiten, die ich untersucht habe, geben, wie weit ich bei ihnen Diazoreaktion gefunden oder vermisst habe; dann möchte ich auf die einzelnen Affektionen genau eingehen, indem ich die von mir gefundenen Resultate und meine sonstigen bei den einzelnen Fällen gemachten Beobachtungen mit denen anderer Autoren vergleiche, um zum Schluss noch auf den besonderen Wert der Diazoreaktion für die Diagnose und Prognose der tuberkulösen Erkrankungen einzugehen.

	Krankheiten	Zahl der untersuchten Fälle	positive Diazoreaktion	negative Diazoreaktion
1.	Chlorose	8	0	8
2.	Sekundäre Anämie	2	1	1
3.	Perniciöse Anämie	4	0	4
4.	Chronische Herzaffektion	19	0	19
5.	Akute Herzaffektion	3	0	3
6.	Bronchitis	8	0	8
7.	Asthma bronchiale	4	0	4
8.	Rheumatismus musculorum	7	0	7
9.	Vergiftungen	7	0	7
10.	Diabetes	3	0	3

	Krankheiten	Zahl der untersuchten Fälle	positive Diazoreaktion	negative Diazoreaktion
11.	Bleineuritis	1	0	1
12.	Tabes dorsalis	4	0	4
13.	Chorea	5	0	5
14.	Myxoedem	1	0	1
15.	Apoplexie	2	0	2
16.	Lupus	2	0	2
17.	Chronische Nephritis	16	2	14
18.	Pyelonephritis	1	1	0
19.	Myelitis	3	2	1
20.	Sarcom	2	0	2
21.	Carcinom	11	6	5
22.	Influenza	8	1	7
23.	Gangränen	3	3	0
24.	Leberabscess	1	1	0
25.	Polyarthritis rheumatica	18	0	18
26.	Cystitis	4	0	4
27.	Laryngitis simplex	2	0	2
28.	Akute u. chronische Gastritis	18	0	18
29.	Tetanus	1	0	1
30.	Lepra	2	0	2
31.	Influenza meningitis	1	1	0
32.	Miliartuberkulose	4	4	0
33.	Meningitis tuberculosa	4	4	0
34.	Pleuritis	14	4	10
35.	Laryngitis tuberculosa	1	1	0
36.	Lungentuberkulose	44	24	20
37.	Peritonitis	14	7	7

	Krankheiten	Zahl der untersuchten Fälle	positive Diazoreaktion	negative Diazoreaktion
38.	Endocarditis ulcerosa	3	3	0
39.	Typhus abdominalis	8	7	1
40.	Morbilli	12	11	1
41.	Scarlatina	2	0	2
42.	Erysipel	12	8	4
43.	Diphtherie	10	1	9
44.	Pneumonie	10	4	6
45.	Angina	6	1	5

Es fand sich demnach nie die Diazoreaktion:

I. bei Chlorose, perniciöser Anämie, akuten und chronischen Herzaffektionen (ausser Endocarditis ulcerosa), Bronchitis, Asthma bronchiale, Rheumatismus musculorum, Vergiftungen, Diabetes, Bleineuritis, Chorea, Myxoedem, Apoplexie, Lupus, Sarcom, Polyarthritis rheumatica, Cystitis, Laryngitis simplex, akuter und chronischer Gastritis, Tetanus, Lepra, Scarlatina;

II. seltener Diazoreaktion bei Influenza, Tabes dorsalis, Diphtherie, Angina, Pleuritis, Pneumonie;

III. in der Mehrzahl der Fälle Diazoreaktion bei Carcinom, Lungentuberkulose, Typhus abdominalis, Morbilli, Erysipel;

IV. stets Diazoreaktion bei Miliartuberkulose, Meningitis tuberculosa, Influenza meningitis (1 Fall), Pyelonephritis (1 Fall), Endocarditis ulcerosa, Lungengrän, Leberabscess (1 Fall).

Die Statistik, die ich hier gebe, ist für einzelne Krankheitsfälle zu gering, um daraus Schlüsse zu ziehen; ferner kommt es auch auf die Schwere des einzelnen Krankheitsprozesses an. Ich will nun in folgendem auf die wichtigsten Affektionen genauer ein-

gehen und die von mir gefundenen Zahlen mit den Angaben anderer Autoren vergleichen und gleichzeitig noch erörtern, wie weit Fehlen oder Vorhandensein der Diazoreaktion bei einer und derselben Krankheit von der Schwere des speziellen Falles abhängig war.

Sehen wir uns verschiedene Gruppen noch einmal an, so finden wir unter Gruppe I ohne Diazoreaktion vor allem die Krankheiten, die nicht bakterieller Natur sind, wie z. B. Chlorose, perniciöse Anämie, Diabetes, Vergiftungen u. s. w., oder, wenn auch Infektionskrankheiten, mehr den Charakter einer lokalen Affektion tragen; während in den Gruppen II und IV vor allen Dingen die allgemeinen Infektionskrankheiten, als deren ausgesprochensten und schwersten Typus ich die Miliartuberkulose und die Endocarditis ulcerosa bezeichnen möchte, vorherrschen, bei denen wir als eine Art septicämische Erkrankungen stets Diazoreaktion gefunden haben. Nicht alles passt in diesen Rahmen hinein, so haben wir z. B. Polyarthritis rheumatica, die wir als allgemeine bakterielle Krankheit betrachten, in die Gruppe I unter die Krankheiten, die mir nie Diazoreaktion gaben, einreihen müssen. Ich selbst habe 18 Fälle zusammengestellt und auch von den übrigen Autoren ist meines Wissens Diazoreaktion selten oder nie gefunden worden. Auf der anderen Seite sehen wir unter Gruppe III, dass wir bei Carcinom (einer doch höchst wahrscheinlich nicht bakteriellen Erkrankung) meist Diazoreaktion haben (von 11 Fällen in 6).

Es handelte sich hier jedoch stets, wie die Sektion ergab, um ulcerierende Carcinome, wie dies auch Michaelis und andere fanden. Wir können hier wohl annehmen, dass die Diazoreaktion durch Stoffwechselprodukte

der sekundären bakteriellen Infektion erzeugt war. Ferner steht unter Gruppe I Scarlatina bei mir. Ich habe hiervon nur 2 Fälle untersucht, während andere Autoren mit grösserem Material sie in selteneren Fällen positiv fanden.

Der eine von mir erwähnte Fall mit Tetanus wurde geheilt entlassen.

Was die Gruppe II betrifft, d. h. solche Krankheiten, bei denen man Diazoreaktion selten beobachtet, so sollen diese Fälle (ich beziehe hier mich besonders auf die Arbeit von Michaelis) besonders schwere oder komplizierte sein.

Für die Diphtherie giebt ferner z. B. A. Baginsky an, dass er bei derselben nur Diazoreaktion beobachtete, wenn es sich um einen komplizierten Fall handelte, und mit Rücksicht darauf beim Auftreten von Diazoreaktion die Prognose stets ernster zu stellen pflegt. Ich fand es bei 10 Fällen nur einmal, wobei im Verlauf der Diphtherie eine Nephritis auftrat.

Was die Pneumonie betrifft, so hatten von 10 Patienten 4 positive Diazoreaktion; es starben davon 2; 6 negative, von ihnen starb 1.

Clemens fand unter 221 teils eigenen, teils aus der Litteratur zusammengestellten Fällen 39 mit Diazoreaktionen: von diesen starben 29, d. h. $^3/_4$. Von den 182 verbleibenden Fällen ohne Diazoreaktion starben 8, d. h. noch nicht $^1/_{20}$ der Fälle. Diese Zahlen beweisen in exakter Weise, dass das Auftreten der Diazoreaktion bei Pneumonie die Prognose enorm verschlechtert.

Aeusserst häufig, fast so gut wie stets, finden wir die Diazoreaktion bei den Morbillen und beim Typhus abdominalis. Hier hat ihr Auftreten als solches im

Gegensatz zu den vorhererwähnten Krankheiten keinerlei prognostische Bedeutung, wohl aber hat eine solche die Dauer der Reaktion. Je länger dieselbe anhält, umso ernster ist die Krankheit zu betrachten. In den leichten Typhusfällen z. B. finden wir sie nur wenige Tage, in den meisten schweren, die zum Tode führen, bis zum Exitus. Ebenso können wir, wenn wir einen Typhus zu Gesicht bekommen, der keine Diazoreaktion mehr zeigt, oder wenn während des Verlaufes die Reaktion an Intensität verliert oder schwindet, mit grosser Wahrscheinlichkeit auf einen günstigen Verlauf rechnen.

Von acht Typhus-Fällen fand ich sieben Mal positive Reaktion und schliessen sich meine Beobachtungen denen von Ehrlich, Spiethoff, Brecht, Brewing, Paterson, Jez und Niessen an, die das Auftreten der Diazoreaktion beim Typhus ihrer Beständigkeit halber für die Diagnose verwerten wollen.

Denselben diagnostischen Wert hat die Reaktion für die Masern. Von zwölf Fällen fand ich sie elf Mal positiv. Gleicher Ansicht sind auch Michaelis, wie Clemens, die ebenfalls die Diazoreaktion als fast konstant bei Masern betrachten. Nehme ich die Fälle von Rivier, Nissen, Fischer, Brecht, Brewing, Clemens und meine zusammen, so erhalte ich unter 110 Fällen nur 13 negative. Die Reaktion fand sich 3, 4, 5, 8 Tage lang. Ein Abhängigkeitsverhältnis der Reaktion von Fieber oder der Abschuppungszeit konnte ich in meinen Fällen nicht konstatieren. Man muss in den Fällen, wo überhaupt keine Diazoreaktion im Harn sich zeigte, daran denken, dass die Fälle zu spät zur Beobachtung kamen.

Bei Erysipel fand ich von 12 Fällen acht Mal Diazoreaktion, eine verhältnismässig hohe Zahl gegen-

über den Angaben von Clemens z. B., der unter 122 zusammengestellten Fällen nur fünf Mal die Reaktion konstatiert. Von den acht Fällen mit Diazoreaktion starb einer. Die Mehrzahl der übrigen zeigten Komplikationen, wie Nephritis, Abscess etc.

Die Fälle ohne Reaktion verliefen leicht.

Ich gehe zu den tuberkulösen Prozessen über, für die die Diazoreaktion einen besonderen Wert und besondere Bedeutung hat.

Bei Miliartuberkulose fand ich in vier untersuchten Fällen die Reaktion jedesmal positiv, — ebenso wie sie die anderen Autoren bei Miliartuberkulose nie vermisst haben.

Das Gleiche findet sich bei Meningitis tuberculosa, von denen ich vier Fälle untersuchte, die alle positiv ausfielen.

Ebenso fand sich bei allen Patienten Diazoreaktion, die an tuberkulöser Peritonitis (resp. Ascites) ad exitum kamen, während z. B. in den durch einfache Lebercirrhose bedingten Ascites-Fällen eine Diazoreaktion nicht auftritt.

Von den Fällen mit Pleuritis exsudativa, von denen von vornherein der Statistik nach etwa 75% auf Tuberkulose zurückgeführt werden, fand ich unter 14 Fällen die Reaktion viermal. Dass die betreffenden Fälle mit Diazoreaktion besonders schwer waren, kann ich nicht sagen.

Ich komme nun zur eigentlichen Lungentuberkulose, wo die Diazoreaktion durch die Häufigkeit der Erkrankung von hervorragendem Wert und Interesse ist.

Tuberkulose.

Man pflegt den Verlauf der Tuberkulose in drei Stadien einzuteilen, ohne für diese feste Abgrenzungen

von einander zu haben. Zeigt sich nun bei der Untersuchung des Urins eine ausgesprochene Diazoreaktion, so habe ich stets gefunden, dass es sich um einen schweren Prozess handelte, und möchte Michaelis beistimmen, der alle Fälle mit ausgesprochener Diazoreaktion als zum dritten Stadium gehörig betrachtet wissen will, auch wenn die Erscheinung über den Lungen nicht schon diesem Stadium entsprechend vorgeschritten zu sein scheint. Ein paralleles Verhältnis zwischen Fieber und Diazoreaktion konnte ich nicht konstatieren; wenn auch allerdings die Mehrzahl der schwer fiebernden Phthisiker Diazoreaktion darbieten, findet man andrerseits eine ausgesprochene Reaktion bei vollständig Fieberfreien. Dies geht soweit, dass man überhaupt in diagnostisch-zweifelhaften fieberlosen Fällen, bei denen eine ausgesprochene Diazoreaktion vorhanden ist, an chronische tuberkulöse Prozesse zu denken hat.

Ehrlich, Beck, Friedenwald, Clemens haben die Reaktion + in 20 — 30% gefunden. Michaelis hat sogar bei 75 unter 106 Fällen eine dauernd oder zeitweise positive Diazoreaktion festgestellt, während 31 eine dauernd negative Diazoreaktion ergaben. Von den Fällen mit negativer Reaktion wurden entlassen als geheilt 2, gebessert 25, ungeheilt 2, † 2.

Von den 75 Fällen mit zeitweise oder dauernder positiver Diazoreaktion dagegen wurden geheilt 0, gebessert 8, verlegt 2, ungeheilt 7, † 58.

Ich meinerseits habe in den letzten 3 Monaten 51 Fälle gesammelt. Von diesen fand sich zeitweise oder dauernd positive Reaktion bei 32; 11 kamen ad exitum. Mit Diazoreaktion liegen noch in der Charité 14; von denen ohne Diazoreaktion starb 1.

Es kommt vor, dass Diazoreaktion auf einige Zeit verschwindet und die Kranken sogar währenddessen an Körpergewicht mehrere Pfund zunehmen. Dies darf jedoch nicht zu einem Trugschluss über den Stand der Krankheit Veranlassung geben.

Clemens hat unter 100 tötlich verlaufenden Fällen 87 mit positiver Diazoreaktion. Rütimeyer unter 106 tötlichen Fällen 85% mit positiver Reaktion, unter den leichteren Fällen 9% mit positiver. Fränkel und Troje vermissten die Reaktion unter 13 Fällen akuter tuberkulöser Pneumonie dauernd nur bei zwei leichten, zur Besserung neigenden.

Grundries stellte fest, dass in allen tötlich verlaufenden Fällen von Phthisis pulmonum die Diazoreaktion positiv ist und gegen das Ende an Intensität zunimmt, auch zeigt sich bei schnell fortschreitender Zerstörung der Lungengewebe starke Reaktion.

Aehnliche Resultate erzielten Cnopf, Sée und Goldschmidt.

Spiedhoff, Brewing, letzterer auf Grund von 2500 einzelnen Urinuntersuchungen, und auch von Noorden, nach seinen auf der Gerhardt'schen Klinik gesammelten Erfahrungen, weisen auf den grossen prognostischen Wert der Diazoreaktion hin.

Daher können wir in Uebereinstimmung mit Ehrlich sagen, dass das Auftreten der Diazoreaktion bei Phthisikern die Prognose als eine ungünstige darstellt und das längere Bestehen derselben den baldigen Tod ankündigt, und dass die Intensität der Reaktion von sehr grosser Bedeutung für die Beurteilung der Prognose ist.

Michaelis, welcher längere Zeit einer Station mit vielen Tuberkulosen vorstand, hat nun auf Grund seiner

bedeutenden Erfahrungen hierin folgenden Satz aufgestellt, dass die Mehrzahl solcher Phthisen, die eine intensive Reaktion bieten, in weniger als einem halben Jahre zum Exitus kommen. Früher wollte ich bei dem zuweilen guten Aussehen der Kranken nicht an eine so schnelle Katastrophe glauben. Heute stehe ich dagegen dieser Ansicht auf Grund meiner praktischen Erfahrungen bei weitem sympathischer gegenüber.

Im Kochschen Institut legt man der Diazoreaktion nach Angabe Briegers eine derartige Bedeutung bei, dass man keine Phthisiker mit Diazoreaktion mit Tuberkulininjektion behandelt, da man solche Fälle für von vornherein ungeeignet hält.

Ich stimme daher Michaelis vollständig bei, welcher rät, Patienten mit Diazoreaktion von der Aufnahme in Lungenheilstätten auszuschliessen. Auch Clemens schliesst sich in seiner neuesten Arbeit dieser Ansicht ganz und voll an.

Die Lungenheilstätten, diese grosse vornehme humane Bewegung, die bezweckt, dem weiteren Umsichgreifen der Tuberkulose als Volksseuche Einhalt zu thun, müssen vor allen Dingen den praktischen Beweis liefern, dass sie die Lungenkranken heilen oder wesentlich bessern können. Darum heisst es, alle jene, die keine Aussicht mehr auf eine wesentliche Besserung oder Heilung bieten, von der Aufnahme auszuschliessen. Was soll nun aber mit jenen Lungenkranken geschehen, deren Leiden schon zu weit fortgeschritten ist? Schon von anderer Seite ist der Vorschlag gemacht worden, für diese Lungenheimstätten zu bauen, um einerseits die anderen Patienten der Krankenhäuser vor einer Infektion während ihres Krankenhaus-Aufenthalts

zu schützen, andererseits den Kranken selbst noch Annehmlichkeiten zu gewähren, die ihnen in einem allgemeinen Krankenhause nicht geboten werden können.

Hier wird uns bei der Auswahl der Kranken die Diazoreaktion von grossem Wert sein. Wir haben gesehen, dass alle Fälle mit Diazoreaktion eine ungünstige Prognose geben. Wohl kann die Diazoreaktion auch einmal in einem schweren Falle fehlen, doch wird dies verhältnismässig selten vorkommen und erkennen wir ja dann schon an dem Fortgeschrittensein der Lungenaffektion den Ernst der Erkrankung.

So sehen wir, dass die Ehrlich'sche Diazoreaktion bei den verschiedenen Krankheiten eine verschiedene Bedeutung hat, hinsichtlich der Diagnose und Prognose der betreffenden Affektionen. Doch glaube ich, dass meine Arbeit und die Wiedergaben der in der Klinik von mir gemachten Beobachtungen mit zeigen, mit welchem grossen Nutzen wir die Diazoreaktion am Krankenbett verwenden können. Exakt angestellt wird sie oft dazu dienen, uns die Diagnose zu sichern und die Prognosenstellung zu erleichtern.

Zuletzt bleibt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Privatdocent Dr. Michaelis für seine liebenswürdige Mühewaltung bei Anfertigung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. Anchisi, De la diazoréaction de l'urine. Gaz. degli Osped. 1888. No. 79. (Cit. nach M. 76.)
2. Beck, Ueber die prognostische Bedeutung der D.-R. bei Phthisikern. Ch.-A. XIX. 1894. p. 583.
3. Brecht, Max, Die diagnostische Bedeutung der D.-R. I.-D. Berlin 1883.
4. Brewing, F., Ueber die D.-R. Z. f. kl. M. X 1886 p. 561.
5. Clemens, P., Die Diazoreaktion des Harns. Inaug.-Diss. Freiburg 1893.
6. Cnopf, R. Ph., Diazoreaktion bei Lungenphthise. I.-D. Würzburg 1887. (Druckort Nürnberg.)
7. Dohrendorf, E., Diagnostische und prognostische Bedeutung der D.-R. I.-D. Göttingen 1884.
8. Ehrlich, Paul, Ueber eine neue Harnprobe. Z. f. kl. M. 5. 1882. p. 285.
9. Ehrlich, Paul, Einige Worte über die D.-R. D. m. Wschr. 1883. Nr. 38.
10. Fränkel, A., und Troje, G., Ueber die pneumonische Form der akuten Lungentuberkulose. Z. f. kl. M. Bd. XXIV. p. 30 ff.
11. Friedenwald, J., Die Diazoreaction von Ehrlich. N.-Y. M. J. LVIII. Nr. 26. p. 745

12. Germain-Sée, De la phthise bacilaire des poumons. Paris 1884.

13. Grundies, Mitteilungen über D.-R. bei Phthisis pulmonum. Z. f. kl. M. 1884. p. 364.

14. Jaksch, R. von, Klinische Diagnostik. Wien und Leipzig 1896.

15. Jez, V., Ueber die Diazoreaktion und über die prognostische Bedeutung derselben bei Typhus abdominalis. W. m. Wschr. 1896. Nr. 52.

16. Jolles, A. Ueber den Nachweis von Gallenfarbstoffen im Harn. Z. f. ph. Ch. 18. 1894. p. 545.

17. Lövinsohn, Emil, Ueber die Ehrlich'sche D.-R. insbesondere bei Lungenphthise. I.-D. Berlin 1883.

18. Michaelis, M., Ueber Diazoreaktion und ihre klinische Bedeutung. Deuts. med. Wschr. 1899 N. 10.

19. Michaelis, M., Ueber Diazoreaktion bei Phthisikern und ihre prognostische Bedeutung. Z. f. D. u. ph. Theraphie 1899. Bd. III. Heft II.

20. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels.

21. Nissen, Diagnostische und prognostische Bedeutung der D.-R. A. f. Kh. XVIII. 310.

22. Oppenheim, Ueber die gelbe D.-R. Berlin 1885. I. D.

23. Paterson, H. J., Note on the value of Ehrlich's reaction in the diagnosis of enteric fever. Barth. Hosp. Rep. XXXII (ref. in Jb. ges. Med. 32. 1898).

24. Penzoldt, F., Ueber den diagnostischen Wert der Harnreaktion mit Diazobenzolsulfosäure und über deren Anwendung zum Nachweis von Traubenzucker. B. kl. Wschr. 1893. p. 201. Nr. 14 (ref. in Z. f. anal. Ch. 22. p. 466).

25. Petri, Das Verhalten des Harns Schwindsüchtiger gegen Diazobenzolsulfosäure. Z. f. kl. M. VI. p. 472.

26. Riegler, E., Eine sehr empfindliche Reaktion auf Nitrite. Z. f. anal. Ch. 1897. 36. p. 387.

27. Rivier, Philippe, De la diazoréaction de Ehrlich. Paris. Steinheil. 1898.

28. Rütimeyer, L., Ueber den klinischen Wert der Diazoreaction. Cor.-bl. f. Schw. Ae. XX. 1890 p. 186.

29. Senator, Ueber die Influenzaepidemie. B. kl. Wschr. 1890. p. 207.

30. Umikoff, Narsess, Die D.-R. im Haare der Säuglinge. Jb. f. Kh. Bd. 44. p. 335 f. Bd. 46. p. 20 ff.

31. Wassermann, A., Beitrag zur Lehre vom Typhus abdominalis. Ch.-A. XIX. 1894. p. 546 f.

32. Penzoldt, F. und Fischer, E., Neue Reaction auf Aldehyde. B. d. d. ch. G. 16. 1883. p. 657.

Thesen.

I.

Phthisiker mit ausgesprochener Diazoreaktion sind von der Aufnahme in die Lungenheilstätten auszuschliessen.

II.

Die diätetischen und physikalischen Heilmethoden müssen gegenüber der medikamentösen allgemeine Anwendung finden.

III.

Chorea minor ist als Infektionskrankheit zu betrachten.

Vita.

Natus sum Claudius Flamand, Franco-Gallus, die XXXI mensis maii MDCCCLXI, patre Claudio et matre Claudia e gente Lattaud, quos morte mihi ereptos valde lugeo.

Fidei adscriptus sum catholicae.

Disciplina et eruditione Augastodini Seminarii usus maturitatis testimonio (I) in Lutetia praeditos, civis almae matris Berolinensis inscriptus sum. Ibi per duodecim semestria rebus medicinalibus operam dedi.

Docuerunt me viri doctissimi, praeclarissimi, spectatissimi:

L. Baginsky, Benda, du Bois-Reymond (†), Curtius, Dilthey, Dessoir, Döring, Engelmann, Ewald, Frey, Friedheim, Fritsch, Gerhardt, Goldschmidt, Graeff, Grawitz, H. Grimm, Hertwig, Heubner, Hirschberg, Jolly, Israel, Klemperer, König, Köppen, W. Krause, Laehr, Langgaard, Lesser, v. Leyden, Liebreich, Martin, Mendel, Meyer, Michaelis, Möbius, Oestreich, Olshausen, Oppenheim, Paulsen, Pfeiffer, E. Schmidt, Schulze, Schweninger, Senator, Silex, Simmel, Thierfelder, H. Virchow, R. Virchow, Waldeyer, Warburg.

Quibus omnibus viris optime de me meritis semper gratiam habebo quam maximam.